

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

- tence after free transverse rectus abdominis musculocutaneous flaps harvest: a prospective studie. *Ann Plast Surg* 1997;39:229-34.
10. Schusterman MA. The free TRAM flap. *Clin Plast Surg* 1998;25:191-5.
 11. Banic A, Boeckx W, Greulich M et al. Late results of breast reconstruction with free TRAM flaps: a prospective multicentric study. *Plast Reconstr Surg* 1995;95:1195-204.
 12. Feller AM. Free TRAM. *Clin Plast Surg* 1994;21:223-32.
 13. Schusterman MA, Kroll SS, Miller MJ et al. The free transversus rectus abdominis musculocutaneous flap for breast reconstruction: one center's experience with 211 consecutive cases. *Ann Plast Surg* 1994;32:234-40.
 14. Kroll SS. Fat necrosis in free transverse rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flaps. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:576-83.
 15. Nejedly A, Tvrdek M, Kletensky J. Breast reconstruction using free tram flap: ten years experience. *Acta Chir Plast* 2001;43:35-8.
 16. Elberg J, Mollerup CL, Dahlstrøm KK et al. Primær brystrekonstruktion i forbindelse med mastektomi ved mammacancer. *Ugeskr Læger* 2000;162:2550-3.
 17. Chang DW, Reece GP, Wang B et al. Effect of smoking on complications in patient undergoing free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:2374-80.
 18. Clough KB, Nos C, Falcou MC et al. Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction. I. Implant reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:1702-9.
 19. David W, Chang MD, Adel YMD et al. Autologous breast reconstruction with the extended latissimus dorsi flap. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:751-9.

Trombolysebehandling ved akut og subakut underekstremitetsiskæmi

Læge Monica Lorentzen Bolbjerg, overlæge Peter Rørdam, overlæge Ole Michael Nielsen, overlæge Kim Agerskov & overlæge Vagn Hennild

Hillerød Sygehus, Organkirurgisk Afdeling A

Resumé

Introduktion: Formålet med undersøgelsen var at redegøre for ekstremitetsoverlevelse på et centralsygehus ved trombolysebehandling med alteplase af akut/subakut underekstremitetsiskæmi.

Materiale og metoder: Der blev foretaget en retrospektiv gennemgang af journaler fra 19 konsekutivt udvalgte patienter med enogtyve underekstremiteter med akut/subakut iskæmi behandlet i perioden fra den 1. januar 1997 til den 1. oktober 1998. Man foretog arteriografi, og behandling med alteplase iværksattes, hvis ekstremiteten fandtes at være teknisk uegnet til karkirurgisk intervention.

Resultater: I alt fem ekstremiteter blev amputeret, heraf tre inden for de første 30 dage postoperativt. Tre (16%) patienter døde. Man fandt en samlet ekstremitetsoverlevelse på 85% efter 30 dage og på 75% efter to års followup. En patient fik lokal blødning, og en fik sepsis på grund af infektion ved indstiksstedet.

Diskussion: Behandling af akut/subakut arteriel ekstremitetsiskæmi med lavdosis alteplase er effektiv og skånsom og kan på et centralsygehus med radiologisk og karkirurgisk ekspertise udføres effektivt med få bivirkninger og lav mortalitet.

Lokal intraarteriel trombolysebehandling for akut ekstremitetsiskæmi er blevet mere udbredt i de senere år. Der foreligger flere store udenlandske multicenterundersøgelser [1-3] og to undersøgelser fra danske universitetshospitaler [4, 5], som alle har vist lovende resultater. Håbet er, at trombolysebehandling med fordel kan supplere og i mange tilfælde erstatte et karkirurgisk indgreb.

Som fibrinolytikum anvendtes tidligere streptokinase, men det anvendes i dag ikke meget på grund af bivirkninger (systemisk blødning, antigencitet) og relativ lang halveringstid. I USA bruges primært urokinase, som ikke er allergent og er mere effektivt end streptokinase, men meget dyrt. Herhjemme og i Europa i øvrigt foretrækkes alteplase, som er en vævsplasminogen aktivator (rtPA), der er fremstillet med genetisk rekombinant teknik. Alteplase har i forhold til streptokinase og urokinase øget effekt på trombebundet plasminogen, ingen antigencitet og en kort halveringstid (ca. 6 min), hvilket medfører, at det har stærk lokal trombolytisk effekt, lille systemisk effekt og færre blødningskomplikationer [6]. Alteplase administreres traditionelt som lavdosis kontinuerlig infusion over tre døgn.

De tidligere danske undersøgelser om trombolysebehandling af akut og subakut ekstremitetsiskæmi kommer begge fra universitetshospitaler, og hensigten med denne undersøgelse er at fremlægge resultaterne af trombolysebehandling for akut og subakut ekstremitetsiskæmi fra et dansk provinssygehus.

Materiale og metoder

Behandlingsindikation for trombolysebehandling på Hillerød Sygehus er ekstremitetsiskæmi med symptomvarighed under 14 dage. På baggrund af en klinisk vurdering ved en karkirurgisk speciallæge afgøres det, om ekstremiteten kan overleve 24 timer uden irreversible iskæmiskader. Hvis dette er tilfældet, tilbydes der trombolysebehandling. Hvis ikke dette er tilfældet, foretages der akut karkirurgisk operation. Såfremt det er praktisk muligt foretages der arteriografi, og hvis denne viser tillukning af alle perifere arterier, og ekstremiteten dermed bliver bedømt som inoperabel, sættes patienten i trombolytisk behandling.

Kontraindikation for trombolysebehandling er tilfælde med irreversibel iskæmisk skade, cerebrovaskulære blødning

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

ger inden for de seneste to måneder, større traumer inden for de seneste to uger, hæmorrhagisk diatese eller pågående blødning og svær hypertension.

Et trombolyskateter bliver anlagt med indstik i kontralaterale arteria femoralis, kateterspidsen placeres i tromben, og efter bolus på 5 mg alteplase startes kontinuerlig infusion med 0,5 mg/time. Effekten vurderes ved arteriografi hver 24. time, og hvis der er resttrombose, replaceres kateterspidsen, så den ligger i tromben og infusionen fortsættes. Behandlingen varer som hovedregel højst 72 timer. Herefter bliver muligheden for evt. karkirurgisk rekonstruktion genvurderet.

Før iværksættelse af trombolysbehandling screenes patienterne for koagulopati ved undersøgelse af trombocytter, protrombintid, *activated partial thromboplastin time* (APTT) og hæmoglobin.

Materialet består af 21 ekstremiteter hos 19 konsekutivt behandlede patienter, 12 mænd og syv kvinder, indlagt i perioden fra den 1. januar 1997 til den 1. oktober 1998. Ingen patienter var efter to år tabt for followup. Medianalder var 61 år (spændvidde 30-89). Patienterne blev indlagt med akut eller subakut underekstremitetsiskæmi. Af de 21 ekstremiteter var der fire graftokklusioner (en in situ-vene og tre proteser) og 17 genuine arterier, heraf to tromboserede popliteaaneurismer. Median symptomvarighed var 72 timer (7-240). Behandlingsvarighed var 72 timer (24-96) med en dosis på 41 mg alteplase (17-53). Patient- og ekstremitetsoverlevelse beregnes ved hjælp af Kaplan-Meiers metode og angives med 95% sikkerhedsgrænser.

Resultater

I otte (38%) ekstremiteter var der ingen effekt af behandlingen, tre af disse blev amputeret. Tretten (62%) ekstremiteter fik genetableret blodforsyningen. I syv (33%) tilfælde blev den kausale læsion demaskeret. Det drejede sig om obstruktive forandringer, som i fire tilfælde blev behandlet med perifere in situ-bypass, en patient fik både foretaget trombendarterektomi (TEA) og perkutan transluminal angioplastik (PTA), en patient fik lavet TEA og en PTA. Tre af disse rekonstruktioner lukkede igen, hvorfor to blev amputeret.

Fire patienter fik komplikationer. Lokal blødning sås hos en patient. En patient fik sepsis pga. infektion ved indstikstedet, blev behandlet med trestofantibiotika og fik efterfølgende foretaget PTA. Tre patienter døde. En patient fik hjertepumpesvigt og nyresvigt under behandlingen, de to andre fik akut myokardiefarkt efter amputation.

Den kumulerede ekstremitetsoverlevelse var 85% (69-100%) efter 30 dage og 75% (52-98%) efter to år.

Diskussion

Denne undersøgelse har vist 75% ekstremitetsoverlevelse efter lokal fibrinolytisk behandling for akut/subakut ekstremitetsiskæmi. Dette er i overensstemmelse med de seneste større udenlandske studier. *Owriel et al* [2] har for nylig publiceret et materiale med 544 patienter med akut/subakut ekstremitets-

iskæmi. Patienterne blev randomiseret til karkirurgi eller behandling med urokinase i 24-48 timer. Der var ingen signifikant forskel i ekstremitetsoverlevelse med en seksmåneders ekstremitetsoverlevelse på 72% ved trombolysbehandling og på 75% ved karkirurgi. En anden stor undersøgelse er The STILE Trial [3], hvor man randomiserede 393 patienter til karkirurgi eller trombolysbehandling med enten urokinase eller alteplase. Ved denne undersøgelse fandt man ingen forskel efter 30 dage, men en markant øget amputationshyppighed ved seksmånedersfollowup på 30% i gruppen af primært karopererede mod 11% i gruppen af trombolysbehandlede. Af to danske undersøgelser viste den ene en ekstremitetsoverlevelse efter seks måneder på 46% i en gruppe på 37 patienter, hvoraf 30 fik streptokinase, og syv alteplase [4]. I den anden undersøgelse fik 20 patienter alteplase, og man havde her en 30-dages-ekstremitetsoverlevelse på 75% [5]. Disse undersøgelser har således ikke været konklusive med hensyn til valg af behandling af akut og subakut ekstremitetsiskæmi. En nylig udgivet konsensusrapport anbefaler trombolysbehandling ved akut iskæmi, hvor der ikke er fare for irreversibel skade. En fordel er, at en eventuelt underliggende læsion kan demaskeres ved succesfuld trombolysbehandling for efterfølgende at blive behandlet [7].

Der forekom blødningskomplikation hos en patient, hvor der var gjort indstik ipsilateralt. Siden er der kun blevet gjort indstik kontralateralt, og der har ikke været yderligere blødningskomplikationer.

Dødsfald sås hos tre patienter, to af disse efter amputation. Alle havde høj alder (77-89 år). *Braithwaite et al* [8] opgjorde behandlingseffekten ved behandling af akut ekstremitetsiskæmi hos 76 patienter over 75 år, hvor 33 blev behandlet karkirurgisk og 43 med trombolys. Man fandt en 30-dages-ekstremitetsoverlevelse på 66% i gruppen af primært opererede og på 48% i gruppen af trombolysbehandlede med en mortalitet på henholdsvis 30% og 44%.

Da den anvendte trombolysbehandlingsmetode blev appliceret lokalt og kontinuerligt med en konstant lavdosisalteplase, fandt vi det ikke rationelt at monitorere behandlingen ved måling af biokemiske lyseparametre, men udelukkende klinisk og angiografisk. Dette er i overensstemmelse med en nyligt udgivet konsensusrapport, der anbefaler kontrol af hæmoglobin eller hæmatokrit for at spore eventuel okkult blødning [7].

Der er undersøgelser, der tyder på, at *pulse-spray*-trombolysbehandling kan sænke behandlingstiden. *Yusuf et al* [9] behandlede 24 patienter med alteplase ved *pulse-spray* og sammenlignede med 120 patienter, der er behandlet med lavdosisalteplase og fandt her en 30-dages-ekstremitetsoverlevelse på 75% ved *pulse-spray*-behandling mod 60% ved lavdosisbehandling ($p < 0,02$). Behandlingstiden var 138 minutter (35-1.125) henholdsvis 1.545 minutter (42-5.760). Der var ingen øget forekomst af blødningskomplikationer. Elleve af de 24 patienter, der var behandlet med *pulse-spray*, havde svær iskæmi med sensorisk og motorisk udfald. I denne gruppe var ekstremitetsoverlevelsen efter 30 dage 8/11 (73%).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | PARALLELPUBLIKATION

Behandling af akut/subakut arteriel ekstremitetsiskæmi med lavdosisalteplase er en effektiv og skånsom behandling, som på et centralsygehus med radiologisk og karkirurgisk ekspertise kan udføres effektivt med få bivirkninger og lav mortalitet. Da behandlingen strækker sig over 1-3 døgn, kan teknikken ikke anvendes ved svær, akut truende iskæmi, men med indførelse af *pulse-spray*-teknikken vil man i fremtiden måske også kunne behandle disse tilfælde.

Korrespondance: *Monica Lorentzen Bolbjerg*, Nordre Strandvej 10, DK-3000 Helsingør. E-mail: bolbjerg@dadlnet.dk

Antaget: 18. september 2003
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Earnshaw JJ, Comerota AJ. Towards international consensus in peripheral arterial thrombolysis. *Br J Surg* 1997;84:1332-3.
2. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. For the TOPAS investigators. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. *N Engl J Med* 1998;338:1105-11.
3. The STILE Trial. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. *Ann Surg* 1994;220:251-68.
4. Rørdam P, Enevoldsen MT, Rasmussen JBG et al. Trombolysebehandling ved akut underekstremitetsiskæmi. *Ugeskr Læger* 1996;158:5018-21.
5. Hansen AK, Egeblad MR, Klærke A. Lokal intraarteriel trombololysebehandling. *Ugeskr Læger* 1997;159:1950-3.
6. Hamilton G, Dawson K. Thrombolytic therapy for acute vascular emergency.
7. Working party on thrombolysis in the management of limb ischemia. Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion – a consensus document. *Am J Cardiol* 1998;81:207-18.
8. Braitwaite BD, Davies B, Birch PA et al. Management of acute leg ischaemia in the elderly. *Br J Surg* 1998;85:217-220.
9. Yusuf SW, Whitaker SC, Gregson RHS et al. Experience with pulse-spray in peripheral thrombolysis. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:270-5.

Har behandlingseffekt eller bivirkninger betydning for sammenhængen mellem finansiering og konklusioner i randomiserede forsøg?

Læge Bodil E. Als-Nielsen, læge Wendong Chen, overlæge Christian N. Gluud & læge Lise Lotte Gluud

H:S Rigshospitalet, Center for klinisk interventionsforskning, Copenhagen Trial Unit

Resumé

Introduktion: Formålet var at undersøge, hvorvidt en potentiel sammenhæng mellem finansieringskilde og konklusioner i randomiserede forsøg reflekterer behandlingseffekt eller bivirkninger.

Materialer og metoder: Observationelt studie af 370 randomiserede medicinforsøg inkluderet i metaanalyser fra 25 Cochrane-oversigter. Sammenhængen mellem finansieringskilde og konklusioner blev analyseret med logistisk regression justeret for behandlingseffekt, bivirkninger, metodisk kvalitet, størrelsen af forsøget, kontrolbehandling, publikationsår og tidsskriftsvirkningsfaktor. Vores primære effektmål var, om forsøgenes konklusioner uden forbehold anbefalede den eksperimentelle medicin.

Resultater: Den eksperimentelle medicin blev anbefalet uden forbehold i 16% af offentligt finansierede forsøg, 30% af de forsøg, der ikke rapporterede om finansiering, 35% af de forsøg, der var finansierede af både det offentlige og industrien, og i 51% af de industrifinansierede forsøg (χ^2 : $p < 0,0001$). Finansiering, behandlingseffekt og dobbeltblindning var de eneste signifikante prædiktorer for forsøgenes konklusioner. Efter justering for behandlingseffekt og dobbeltblindning var sandsynligheden for at den eksperimentelle medicin blev anbefalet uden forbehold fem gange større

(95% sikkerhedsgrænse, 2,0-14,4) i industrifinansierede forsøg end i offentligt finansierede forsøg.

Diskussion: Sammenhængen mellem industrifinansiering og konklusioner afspejlede ikke behandlingseffekten eller forekomsten af bivirkninger. Det er muligt, at mere positive konklusioner i industrifinansierede forsøg skyldes en *biased* (hildet) fortolkning af forsøgets resultater.

Tidligere studier har vist, at konklusioner i randomiserede forsøg er mere positive over for eksperimentelle behandlinger, hvis forsøgene er industrifinansierede [1-5]. Det er ikke undersøgt, om denne sammenhæng skyldes bedre behandlingseffekt eller færre bivirkninger i industrifinansierede forsøg.

Vi ønskede at undersøge, om en potentiel sammenhæng mellem finansieringskilde og konklusioner i randomiserede medicinforsøg reflekterede behandlingseffekten eller forekomsten af bivirkninger. Vi ønskede også at undersøge, om metodisk kvalitet, kontrolbehandling, størrelsen af forsøget, publikationsår samt tidsskriftsvirkningsfaktor (*journal impact factor*) påvirkede sammenhængen.

Materiale og metoder

Vi udvalgte alle randomiserede forsøg, der indgik i en tilfældig stikprøve af metaanalyser fra Cochrane-biblioteket. Vi